FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Guillemette PRUD'HOMME de SAINT-MAUR, née BIZOT
le 19 mars 1940 à NEVERS (Nièvre)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE SERO-DIAGNOSTIC DE LA ROUGEOLE DANS LES ERUPTIONS ATYPIQUES DE L'ENFANT :

(A propos de 250 examens sérologiques)

Président : P. TOURNIER, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Guillemette PRUD'HOMME de SAINT-MAUR, née BIZOT
le 19 mars 1940 à NEVERS (Nièvre)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE SERO-DIAGNOSTIC DE LA ROUGEOLE DANS LES ERUPTIONS ATYPIQUES DE L'ENFANT :

(A propos de 250 examens sérologiques)

Président : P. TOURNIER, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LAVAL
QUÉ.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYBOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mon Mari.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550012_0002

A mon Maître , Monsieur le Professeur P. TOURNIER

Professeur de la Chaire de Bactériologie et
de Virologie.

qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En témoignage de mon profond respect et
de ma très grande admiration.

A mon Maître, Monsieur le Professeur agrégé F. BRICOUT
Biologiste des Hôpitaux

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a guidé au cours de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
gratitude pour les conseils et l'enseigne-
ment qu'il m'a prodigué.

A Monsieur le Professeur R. FASQUELLE

Professeur de la Chaire de Microbiologie

A Monsieur le Professeur P. BARBIER

A Monsieur le Professeur D. CHRISTOL

A Monsieur le Professeur Agrégé L. LE MINOR

que je remercie de l'enseignement qu'ils m'ont donné au cours des certificats d'immunologie et de microbiologie.

A mon Maître, Monsieur le Professeur Agrégé Jean LOYGUE
Chirurgien des Hôpitaux

dont l'attitude et les conseils dès le début
de mes études ont représenté pour moi
un grand encouragement, qu'il veuille bien
trouver ici le témoignage de mon attachement
et mes remerciements.

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur KUSS

Monsieur le Professeur LOYGUE

Monsieur le Professeur BROCARD

Monsieur le Docteur SARRAZIN

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Docteur GRENET

Monsieur le Professeur LESTRADET

Monsieur le Professeur CAMBIER

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur LAROCHE

INTRODUCTION

Au cours de notre séjour au Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Trousseau nous avons eu l'occasion de pratiquer à titre systématique des réactions d'inhibition de l'hémagglutination du virus morbilleux sur des sérums prélevés au cours d'éruptions non classées cliniquement.

Les résultats positifs ont été nombreux.

Dans un second temps nous avons entrepris l'étude des dossiers cliniques des enfants dont la sérologie était positive pour tenter une corrélation "séro-clinique".

C'est le résultat de cette étude qui fait l'objet de ce travail.

oOo

PLAN

HISTORIQUE

Ière PARTIE : Notions actuelles sur le virus rougeoleux

1 - Morphologie de la particule virale et taxinomie
2 - Constitution chimique
3 - Effet des agents physiques et chimiques
4 - Culture et effet cytopathogène
5 - Titrage - courbe de croissance et cycle
6 - Structure antigènique
7 - Infection expérimentale
8 - Pathogénie
9 - Anatomo-pathologie - lésions chromosomiques.

IIe PARTIE : Tableau clinique de la rougeole

1 - Forme typique
2 - Formes compliquées - formes anormales
3 - Diagnostic
4 - Immunité acquise après infection spontanée
5 - Traitement
6 - Vaccination

IIIe PARTIE : Application du séro-diagnostic de la rougeole à 250 éruptions atypiques.

1 - Matériel et méthodes

2 - Réaction d'inhibition de l'hémagglutination

3 - Résultats et confrontation séro-clinique

4 - Discussion clinique.

IVe PARTIE : Conclusion .

oOo

HISTORIQUE (17-28)

Bien que souvent confondue avec d'autres maladies éruptives, la rougeole en tant que syndrome clinique bien défini est connue depuis au moins 19 siècles. Par contre la connaissance précise de l'agent responsable de la maladie ne remonte qu'à 1954 date à laquelle ENDERS et PEEBLES réussissent la culture du virus morbilleux sur cellules rénales d'Homme et de Singe.

Une des premières descriptions cliniques appartient à RHAZES médecin persan du Xe siècle, lui-même du reste se réfère à un médecin hébreux du Ier siècle EL-YEHUDI.

La littérature anglaise et française du 17e et du 18e siècle mentionne l'existence de nombreuses et graves épidémies. SAINT SIMON (58) relate dans ses mémoires, les conséquences d'une épidémie de rougeole en 1712 qui entraine la disparition de deux héritiers à la couronne de France : les Ducs de Bourgogne et de Bretagne.

En 1759, un médecin écossais Francis HOME rapporte avoir provoqué rashs et pyrexie chez des enfants auxquels il avait inoculé par scarification du sang de rougeoleux.

En 1822, SPERANZA à Milan inocula la rougeole d'après le procédé employé pour la vaccine de bras à bras.

Michael de KATONA refit des inoculations analogues en I842. Sa technique est rapportée dans la Gazette Médicale de I843 : "l'inoculation fut faite en prenant avec la lancette du sang mêlé avec de la sérosité prise dans les boutons de la rougeole au moment de son efflorescence les piqûres furent faites comme pour l'inoculation de la vaccine".... (4)

En I846, PANUM , médecin danois relate l'épidémie de rougeole qui survint dans la population des Iles Foroe 65 ans après l'épidémie précédente.

Cette observation considèrée comme un classique dans la littérature épidémiologique révèle combien est durable l'immunité conférée par la rougeole.

En 1905 HEKTOEN précise que pour donner la rougeole à des volontaires réceptifs il faut utiliser du sang prélevé chez des rougeoleux en phase aiguë.

Enfin, en I911 GOLDBERGER et ANDERSON communiquent la rougeole au macaque par inoculation de lavage de gorge ou de sang de rougeoleux.

BLAKE et TRASK en I926 réunissent le passage de singe à singe en utilisant comme matériel infectieux des lavages naso-pharyngés filtrés, premier argument expérimental en faveur de l'étiologie virale.

WOODRUFF et GOODPASTURE en 1930 en mettant au point les techniques de culture sur oeuf de poule embryonné, permettent la description par de nombreux auteurs de lésions chorio-allantoïdienne après inoculation de sang ou de lavage de gorge de rougeoleux.

PLATZ en I938 aurait réussi à contaminer un singe après 10 passages en culture sur broyat embryonnaire de poulet.

La nature virale de la maladie était admise , il restait à cultiver et à décrire le virus.

ENDERS et PEEBLES, I954, réalisent la culture sur cellules rénales d'homme et de singe et décrivent le pouvoir cytopathogéne du virus morbilleux.

Ière P A R T I E

NOTIONS ACTUELLES SUR LE VIRUS ROUGEOLEUX

1 - MORPHOLOGIE DE LA PARTICULE VIRALE

Etudiées par WATERSON, au microscope électronique sur des préparations en coloration négative au phosphotungstate, les particules virales sont approximativement circulaires ou ovales mais n'ont pas de forme régulière.

. Le diamètre extérieur est de 1200 à 2500 Å .

. Une membrane nettement dessinée est visible autour de la particule, son épaisseur est de I00 Å et de nombreuses petites projections filiformes se détachent de sa face extérieure.

. En général la structure interne est peu visible lorsque la particule est intacte. Dans certaines cependant on peut voir des cercles concentriques dont chacun a une épaisseur de 120 à 150 Å.

Les particules partiellement rompues laissent échapper une structure en forme de bâtonnet.

Cette structure a un diamètre de I70 à I80 Å et une lumière centrale de 50 Å : sa surface extérieure offre des dentelures régulières disposées avec une périodicité d'environ 55 Å .

HOSAKA confirme ces observations et montre de plus que la capside hélicoïdale est contenue dans un manchon, ce par quoi elle diffère de celle du virus para-influenza (28) (39).

Ces observations témoignent d'une remarquable ressemblance de la structure fine de la particule virale morbilleuse avec celle des myxo-virus, en particulier la structure du composant interne coïncide avec celle des myxo-virus : oreillons, para-influenzae, virus de la maladie de Newcastle, appartenant au groupe II des Myxo-virus.

En effet, il est habituel de diviser les myxo-virus en deux sous-groupes (24-67).

1 - Le sous-groupe Influenza A.B.C.

2 - Le sous-groupe Para-Influenza 1.2.3.4.
New castle Disease virus
Oreillons.

Les principaux caractères permettant cette classification sont :

	I	II
- la taille de la particule virale	800 - 1200 Å	I500-2500 Å
- la disruption en microscopie électronique	rare	commune
- le diamètre approximatif de la nucléocapside	90 Å	I80 Å
- la tendance à former des structures filamenteuses	répandue	rare
- l'inactivation par l'hydroxylamine	+	-
- l'existence d'une hémolyse	-	+
- le site d'apparition de l'antigène soluble	noyau	cytoplasme (probable)
- l'existence d'inclusions cytoplasmiques	-	+
- recombinaison génétique formation de virus incomplet, réactivation par multiplicité d'infection.	+	-

Le sous-comité des virus au comité de nomenclature international proposa en 1963 de classer les virus : de la rougeole, de la maladie de Carré, de la peste bovine, et la respiratoire syncitial dans le sous groupe II des myxo-virus.

WATERSON trouve que le terme de myxo-virus, appliqué à l'origine à une population homogène de virus ayant la propriété de "myxophilie" c'est à dire une double interaction avec les muco-protéines (attachement puis élution par l'intermédiaire d'un enzyme neuraminidasique) est appliqué actuellement avec des degrés variés d'imprécision à de trop nombreux virus.

Aussi propose-t-il la classification suivante :

- les vrais myxo-virus (possédant la double interaction avec les mucoprotéines)
- les pseudo-myxo-virus (qui sont morphologiquement identiques mais n'ont pas la double interaction avec les muco-protéines).

ceci aboutissant à 4 groupes : (68)

- les vrais myxo-virus : comprenant :
  1 - le sous groupe Influenza
  2 - le sous groupe NDV

- les pseudo-myxo-virus : comprenant
  1 - les pseudo-myxo-virus morphologiquement identiques au groupe influenza
  2 - les pseudo-myxo-virus morphologiquement identiques au groupe NDV. dans lequel entrent : - rougeole
    - peste bovine
    - maladie de Carré
    - parainfluenza 3'S

Les virus, de la peste bovine et de la maladie de Carré dont la parenté antigénique étroite avec le virus morbilleux a été démontrée, ont la même ultra-structure que celui-ci.

2 - CONSTITUTION CHIMIQUE

La membrane externe est de nature lipoprotéique, ses projections radiaires représentent l'hémagglutinine du virus.

(L'activité neuraminidasique : portée par des molécules de neuraminidase probablement amoncelées entre les projections, et n'édifiant aucune structure visible au microscope électrique, est présente chez tous les autres myxo-virus mais n'a pas été retrouvée pour le virus morbilleux).

Le constituant interne hélicoïdal est de nature nucléo-protéique et représente l'antigène soluble du virus.

Sa nature d'acide ribonucléique (RNA) a été prouvée de manière indirecte par la mise en évidence du fait que le DNA n'intervient pas dans la synthèse des protéines et de l'acide nucléique viral.

PARFANOVICH dans ses travaux, utilise différents inhibiteurs du DNA cellulaire :

- le 5 bromo-dioxyuridine (5BDU) et les autres analogues de la Thymine qui inhibent la synthèse du DNA viral et cellulaire.

- l'actinomycine D et l'aurantine (dont l'action et les propriétés sont identiques) qui forment un complexe avec le DNA altérant certaines fonctions et notamment la synthèse du RNA.

L'expérimentation faite sur cellules d'embryon de poulet et sur lignées d'amnios humains montre que aucun de ces inhibiteurs n'empêche le développement du virus rougeoleux.

L'absence d'action de l'actinomycine D prouve que le virus rougeoleux n'utilise pas le DNA comme moule pour la formation de son acide nucléique et de ses protéines.

L'absence d'action du 5BDU prouve aussi que le DNA n'est pas engagé dans la synthèse virale.

La période de latence semble être identique dans les cultures traitées par actinomycine D et dans les cultures témoins mais par contre : ANDERSON et ATHERTON ont montré que cet antibiotique avait un effet favorisant sur la réplication du virus morbilleux. Cette observation a été confirmée par MATUMOTO-ARITA et ODA.

L'actinomycine en effet intervient nous l'avons vu dans la synthèse des protéines et donc dans la synthèse de l'interféron.

Ceci est hypothétique en fait actuellement aucune donnée valable n'existe sur la susceptibilité du virus de la rougeole à l'interféron et sur l'effet de l'actinomycine sur l'interféron dans un système virus-hôte.

NORRBY confirme la nature ribonucléique de la nucléo-capside par une technique entièrement différente : il soumet la culture du virus morbilleux à une ultra-centrifugation en gradient de chlorure de césium et constate que la fraction sédimentant entre I,22 et I,25 g/ml est fortement radioactive lorsqu'elle provient d'une culture traitée par l'uridine tritiée. Ce maximum de radioactivité correspondant au maximum d'infectivité exprimé en TCID50. Lorsque la culture a été traitée par la thymidine tritiée il n'y a aucune radioactivité décelable dans le matériel centrifugé.

Le dosage colorimétrique du RNA quoique moins précis confirme ce résultat.

Il semble admis par la plupart des auteurs que le RNA du virus morbilleux, comme le RNA des autres myxo-virus, est un RNA mono-caténaire.

Cette opinion n'est pas celle de PARFANOVICH, SOKOLOV et ZHDANOV. Pour eux il s'agit probablement d'une chaine bicaténaires car la fluorescence observée dans les cultures de virus morbilleux colorées par l'acridine orange est verte. (Cette fluorescence apparait 7 à 9 heures après l'inoculation, dans le noyau, nous verrons plus loin leur théorie sur le site de synthèse du RNA viral).

WATERSON a calculé que le RNA de chaque particule virale était formée par environ 10.000 nucléotides et avait un poids moléculaire de $3,3 \times 10^6$, peu différent de celui du virus de la maladie de Newcastle égal à 3×10^6.

oOo

3 - EFFETS DES AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Le virus morbilleux est extrêmement thermolabile , il est détruit à 56 degrés en 30 minutes, mais supporte bien les basses températures.

On le conserve en glycérine par congélation et lyophilisation à - 70°C.

La présence de protéines dans le milieu facilite encore sa conservation par le froid.

Le virus rapidement inactivé par les rayons ultra-violets et les autres formes de radiations est détruit également par l'éther, la trypsine, le formol, l'acétone, la β propiolactone . Il supporte par contre aisément de grandes variations de p H.

oOo

4 - CULTURES ET EFFET CYTOPATHOGENE

A - CULTURE

On cultive le virus morbilleux sur cellules de premières explantation, ou sur cellules en lignées continues.

Différents travaux ont montré que ces dernières étaient impropres à l'isolement du virus à partir d'un produit pathologique.

On utilise donc pour l'isolement : essentiellement des cellules rénales d'homme ou de singe ou bien encore, mais avec moins de succès, des cellules d'amnios humain ; après quoi le virus peut être adapté à un très grand nombre de lignées cellulaires : Hela, KB, Hep2, FL, cellules cardiaques humaines ou simiennes ainsi que sur cellules de première explantation impropres à l'isolement : rein de chien, de bovins, de rongeurs et sur fibroblastes d'embryon de poulet.

Le virus a également été cultivé en suspension de leucocytes humains et simiens.

Le fait que le virus se développe dans les leucocytes obtenus de leucémies lymphoblastiques et qu'il atteigne son titre maximum entre le 4e et 7e jour de culture après disparition totale des polynucléaires montre qu'il se développe essentiellement dans les leucocytes mononucléés.

Les titres infectieux dans ce cas sont comparables à ceux trouvés en culture cellulaire.(BERG et ROSENTHAL)

B - EFFET CYTOPATHOGENE

L'effet cytopathogène du virus morbilleux a été décrit par ENDERS et PEEBLES en 1954. Les études ultérieures ont confirmé et précisé les découvertes initiales et l'on décrit actuellement deux types d'effet cytopathogène liés au virus morbilleux.

- Le premier est la formation de cellules géantes plurinucléées

- Le second est la formation de cellules fusiformes ou étoilées ayant des prolongements cytoplasmiques longs et réguliers, et de cellules rondes à cytoplasme granuleux.

Dans les deux cas, les cellules contiennent des inclusions cytoplasmiques et nucléaires.

1 - La formation de cellules géantes :

Elle est le résultat de la fusion de différents territoires cytoplasmiques adjacents par disparition des membranes cellulaires. Ceci a été précisé par AOYAMA grâce à des méthodes microcinématographiques.

Les noyaux des cellules fusionnées convergent vers le centre de la masse cytoplasmique (CASCARDO).

a - Deux facteurs distincts interviennent dans la formation des cellules géantes.

- la réplication du virus
- un facteur indépendant de la réplication virale appelé facteur de fusion (F.F.)

L'activité de ce F.F. persiste après inactivation du virus par les rayons ultra-violets (CASCARDO et KARZON) mais n'est pas transmissible.

La nature de ce facteur, inactivé dans certaines conditions par les immuns-sérums anti-morbilleux est encore inconnue (CASCARDO).

NORRBY et SCHLUEDERBERG ont tous les deux obtenus en centrifugeant le virus en gradient de chlorure de césium , une fraction non infectante douée d'un pouvoir hémolysant et induisant la formation de cellules géantes. MATUMOTO en infère qu'il est plus que probable que le F.F. et l'hémolysine du virus ne font qu'un.

b - La formation de cellules géantes est différente selon qu'elle est induite par le F.F. ou la réplication virale.

= Les cellules géantes induites par le F.F.

- n'apparaissent que sur les cultures de cellules humaines et seulement sur certaines d'entre elles. Ces cultures réfractaires au F.F. produisent néanmoins des cellules géantes lorsqu'elles sont ensemencées avec un virus infectant (CASCARDO).

- le F.F. a une action très rapide : l'estompement des limites cellulaires est visible après 1/2 heure et en 5 heures la culture entière est transformée en syncytium.

= Au cours de la réplication virale au contraire, la formation de cellules géantes se fait en plusieurs temps par recrutements successifs étalés sur plusieurs jours (KLONE et SALK) Les cellules qui s'accollent ainsi contiennent le plus souvent des inclusions, mais ce n'est pas absolument constant.

- Lorsque la fusion cellulaire est réalisée apparaissent des lésions nucléaires. Les membranes nucléaires se dissolvent, le matériel chromatinien se disperse , puis se ramasse en une masse unique entourée d'une couche cytoplasmique dense.

Cet effet est observé vers le 5e jour de culture (KLONE) et représente la dégénérescence irréversible de la cellule.

- On a décrit une action nucléaire plus précoce dès les premières minutes (CANTELL), elle ne s'observe que sur les noyaux en mitose dont les chromosomes sont en partie pulvérisés au cours de la métaphase.

2 - La formation de cellules fusiformes et étoilées sans formation de cellules géantes.

Ce second effet cytopathogène se substitue à l'effet syncitio-formateur, progressivement, au cours des passages successifs (ENDERS et MILANOVICZ cités par MATUMOTO). Les cellules géantes deviennent de plus en plus petites et rares, clairsemées parmis des cellules fusiformes, à contours flous et irréguliers paraissant parfois dentelés.

Ce phénomène a été observé pour de nombreuses souches virales différentes et pour de multiples lignées cellulaires.

3 - Les rapports entre ces deux effets cytopathogènes sont complexes.

- L'effet cytopathogène dépend en partie de la lignée cellulaire utilisée. La disparition de l'effet syncitioformateur est plus rapide si l'on utilise les cultures d'amnios humains que si l'on utilise les cellules Hela (MATUMOTO).

Pour certaines souches : fibroblastes humains , l'effet fusiforme est le premier et le seul observé (CASCARDO).

- Le taux de glutamine dans le milieu intervient dans la détermination de l'effet cytopathogène (REISSIG cité par MATUMOTO).

. Une souche virale donnée induira des cellules géantes sur un milieu contenant de la glutamine et des cellules fusiformes sur un milieu dépourvu de glutamine. Les cellules géantes apparaissent secondairement si l'on ajoute de la glutamine au milieu.

Ceci n'explique pas tout car SELIGMAN et RAPP ont cultivé des souches virales ayant perdu cette sensibilité à la glutamine.

Certains faits ont pu donner à penser que l'apparition de l'effet cytopathogène fusiforme était lié à l'apparition d'un variant viral.

SELIGMAN et RAPP titrant l'infectivité d'une souche ayant un effet cytopathogène fusiforme, ont obtenu sur 24 tubes de cellules Hela, I7 tubes où s'observait un effet cytopathogène :

- dans I6 tubes l'effet était fusiforme,
- dans 1 tube ne se trouvaient que des cellules géantes et cet effet persista à I0 passages successifs.

ODDO partant également d'une culture montrant un effet cytopathogène fusiforme a établi que si le repiquage était fait sans dilution, l'effet fusiforme persistait, si le repiquage était fait après dilution au 1/100 l'effet syncitioformateur réapparaissait.

MAC CARTHY a interprété ces faits comme témoignant de la présence de 2 souches virales génétiquement distinctes :

- l'une, la souche inductrice de cellules géantes, aurait une croissance rapide, une grande sensibilité à l'interféron, et en produirait peu.

- l'autre, la souche fusiforme , aurait une croissance plus lente et produirait beaucoup d'interféron tout en y étant peu sensible.

4 - LES INCLUSIONS CELLULAIRES

consistent en inclusions intranucléaires et en inclusions intracytoplasmiques.

A - Les inclusions intranucléaires :

- sont des masses acidophiles centrales plus ou moins volumineuses entourées par la chromatine condensée et redistribuée à la périphérie du noyau.

- l'existence d'un halo clair autour de cette inclusion est un artefact qui n'apparait que lorsque la préparation a été fixée avec un fixateur acétique (ENDERS et PEEBLES).

- les inclusions intra-nucléaires de la rougeole sont très caractéristiques. On ne peut les confondre avec celles des adéno-virus ou de l'herpès-virus ; par contre les virus de la peste bovine, de la maladie de Carré, les virus para-influenza donnent des inclusions très semblables.

- l'examen de ces inclusions au microsccpe électronique montre une disparition du réseau chromatinien et la présence de structure qui sont, selon l'incidence, punctiformes ou filamenteuses, ayant un arrangement géométrique.

La nature de ces structures est inconnue mais en tout état de cause elles n'ont ni la taille ni la structure de la particule virale (KALLMAN-TAWARA).

LLANES-RODAS a étudié ces inclusions par coloration à l'acridine orange et par immuno-fluorescence directe. Elles contenaient de l'antigène à partir du 4e jour de culture et jusqu'au 7e jour, bien que ce soit après cette date que l'inclusion soit le mieux visible sur les colorations standard.

Ces résultats contredisent de nombreuses recherches antérieures qui avaient abouti à la conclusion que ces inclusions ne contenaient pas d'antigène (MATUMOTO).

Il s'agissait d'études faites par immunofluorescence indirecte ce qui pour LLANES-RODAS explique cette discordance.

B - Les inclusions intra-cytoplasmatiques :

- sont volumineuses de 1 à plusieurs mus, et particulièrement nombreuses dans les cellules géantes. KLONE et SALK ont observé lors de la formation de celles-ci que lorsqu'une cellule s'incorporait à une cellule géante, son noyau se déplaçait vers l'amas nucléaire central accompagné de ses inclusions périnucléaires.

- Elles ont des analogies avec les inclusions intra-nucléaires : même rétraction par les fixateurs acétiques, et même aspect au microscope électronique.

- KARAKI (cité par MATUMOTO a étudié par l'acridine orange leur contenu en acides nucléiques. Il retrouve une faible coloration des inclusions par l'acidine orange mais cette coloration ne disparait pas sous l'action de la ribonucléase.

5 - TITRAGE - COURBE DE CROISSANCE ET CYCLE

A - Titrage de l'infectivité

Plusieurs méthodes sont utilisées pour le titrage de l'infectivité virale.

1 - La première utilise comme critère d'infection, l'apparition d'un effet cytopathogène, On utilise des cultures eellulaires en tubes et on exprime l'infectivité en T.C.I.D.50 :(tissues culture infective dose 50 %) calculée par la méthode de KOERBER.

2 - La deuxième plus précise est basée sur la propriété du virus de former des plages. Cette méthode est 3 à 4 fois plus sensible que la première, et dans ce cas l'infectivité est exprimée en P.F.U. (plaque forming unite). Les plages apparaissent après 5 jours d'incubation et leur nombre augmente durant les 5 jours suivants (cette propriété de former des plages peut être utilisée comme marqueur pour distinguer la souche vivante vaccinale des souches virulentes).

3 - La troisième méthode utilise les techniques d'immunofluo - rescence indirecte :

a - action sur la culture infectée d'un antisérum-morbilleux
b - action d'une antiglobuline fluorescente
c -comptage microscopique des foyers fluorescents.

Il est possible par cette méthode de détecter dans les cultures cellulaires infectées des foyers de virus n'ayant pas donné d'effet cytopathogène.

B - Analyse quantitative de la croissance virale.

Les premières données sur la cinétique des cultures du virus morbilleux ont été fournies par TOYASHIMA puis VANDERWOOD en 1959.

Dans leurs travaux de 1962, KOHN et YOSSKY utilisent la souche Edmonston ($2x10^5$ TCID50) et des cellules KB ($1,8x10^6$). Ils concluent que dans ce système le virus morbilleux a une période de latence de 12 à 17 heures.

- Le titre maximum d'infectivité lié aux cellules est atteint 48 heures après l'infection quand pratiquement toutes les cellules de la culture sont devenues "Centre infectieux" (Infective Center).

- Le titre infectieux du surnageant monte plus lentement durant les 3 jours suivants.

- A partir du 4e jour le titre infectieux dans le surnageant et dans les cellules décroit parce qu'il n'y a plus de virus produit et en raison de l'inactivation thermique à 37 ° :

. 90 % d'inactivation en 13 heures pour KOHN

. 50 % d'inactivation en 2 heures pour BLACK

- Le petit nombre d'unité de virus infectieux présent dans le surnagean et dans les cellules peut être dû (KOHN) : à l'utilisation d'un système de détection insuffisant du virus ou à l'établissement d'un équilibre entre la quantité de virus produit et la quantité de virus inactivé durant la même période.

Dans ses travaux sur l'analyse quantitative de la croissance virale MATUMATO est en accord avec les publications de ses précédesseurs auxquels il apporte les confirmations suivantes :

- Le titre infectieux du virus lié aux cellules monte plus rapidement est toujours plus élevé et atteint plus tôt son plateau que le titre de la phase fluide.

- De plus, les titres infectieux du virus(qu'il soit lié aux cellules ou présent dans le surnageant) monte d'autant plus vite, présente un taux d'autant plus élevé et atteint plus précocément son plateau que la dose d'inoculation (PFU/cellules) est plus élevée.

C - Cycle viral .

1 - La manière dont le virus pénètre la cellule et se dépouille de son enveloppe n'est pas encore connue ce qui rend difficile la compréhension du processus initial de l'infection par le virus morbilleux.

2 - D'après les expériences faites il semble que le virus morbilleux se multiplie très peu en culture, que l'on obtienne une quantité très faible de virus et que la production par chaque cellule infectée soit faible.

Les conditions de culture jouent naturellement un rôle :

- la quantité de virus produit varie avec la richesse du milieu (WARREN),
- la température optima se situe entre 32 et 33°C
- la quantité de virus produite 7 jours après l'infection est d'autant plus importante que l'intervalle entre les mitoses est faible dans la souche cellulaire.

La précocité de l'effet cyto-pathogène est également en relation avec le temps de génération du clone cellulaire utilisé.

- SABINA a étudié l'activité enzymatique du milieu en corrélation avec le développement du virus morbilleux et a pu établir qu'intervenait au cours de sa replication successivement :
  - la malicodeshydrogénase puis
  - la leucinamidase puis
  - la glutaminase

(la glycinamidase n'a aucun rôle).

LLANES RODAS et CHIEN-LIU ont étudié la formation des inclusions en colorant à intervalles réguliers des cultures infectées, ceci par trois méthodes différentes :

- immunofluorescence directe
-acridine orange
- hémalun éosine

Au cours de cette étude ils ont recueilli des renseignements sur l'élaboration des antigènes dans les cellules virales :

- un matériel fluorescent apparait en 20 heures dans la région périnucléaire et ceci dans quelques cellules .

- Jusqu'à 72 heures le nombre des cellules atteintes croit jusqu'à atteindre 70 % des cellules de la culture, tandis que dans chaque cellule la zone fluorescente s'étend de l'espace péri-nucléaire à l'ensemble du cytoplasme.

Dans les cellules géantes la fluorescence de cytoplasme est homogène.

Aucun antigène n'est détectable à ce stade dans le noyau.

- Entre 4 et 6 jours l'antigène morbilleux commence à apparaitre dans les noyaux de certaines cellules sous forme de granulations sphériques de petite taille .

L'acridine orange colore en rouge-orangé ces amas antigéniques intra-nucléaires.

- Au bout de 7 jours 25 à 30 % des noyaux comportent des masses fluorescentes importantes. Cet effet augmente jusqu'au 10e jour et diminue par la suite.

- Les cellules en voie de dégénérescence sont reliées les unes aux autres par de longs appendices protoplasmiques dans lesquels l'antigène est retrouvé par immuno-fluorescence.

Des résultats radicalement différents ont été publiés :

PARFANOVICH , ZHDANOV (I966) utilisant des méthodes autoradiographiques ont montré qu'après une phase de latence de 4 heures, une culture cellulaire infectée par le virus morbilleux présentait une élaboration intranucléaire de RNA, 4 fois supérieure à une culture non infectée. Cette augmentation persiste si l'on rajoute de l'actinomycine au milieu ce qui prouve qu'il s'agit de RNA viral et non pas de RNA cellulaire.

Ils avaient obtenu en I964 des résultats analogues, par une méthode comparable à celle de LLANES-RODAS qui leur avaient permis de mettre en évidence 7 heures après l'infection un matériel immuno-fluorescent dans le noyau des cellules infectées.

3 - Libération du virus par la cellule

Même si l'on considère que la portion de virus retrouvée dans le surnageant ne représente du fait de l'inactivation thermique que I0 % de la quantité de virus effectivement libéré par la cellule, il semble que la quantité de virus libéré soit très faible par rapport à la quantité qui reste dans les cellules.

La majeure partie du virus produit ne serait libérée qu'au moment de la désintégration cellulaire.

6 - STRUCTURE ANTIGENIQUE ET VIRUS APPARENTES

Etant donné le nombre des observations épidémiologiques et cliniques concernant la rougeole et l'extrême rareté avec laquelle on signale une seconde atteinte de la maladie chez le même malade, on peut admettre l'unicité antigénique des souches de virus morbilleux. Jusqu'à présent aucune preuve n'a été apportée à l'encontre de cette opinion.

Après infection de l'homme ou du singe apparaissent rapidement dans le sérum :

- des anticorps neutralisant l'infectivité virale
- des anticorps fixant le complément
- et des anticorps inhibant l'hémagglutination et l'hémolyse.

On a tenté d'isoler les différents antigènes correspondants par centrifugation de cultures infectées et de suspensions virales obtenues dans le surnageant des cultures.

Plusieurs auteurs ont utilisé l'ultra-centrifugation en gradient de chlorure de Césium (SCHLUEDERBERG - NUMAZAKI - NORRBY).

A - NUMAZAKI a ainsi établi que l'infectivité est une propriété du virion plus ou moins achevé :

Deux fractions infectantes différentes ont été mises en évidence.

- la première dite fraction M sédimente à densité moyenne. Elle est retrouvée seule dans le surnageant des cultures et a toutes les propriétés antigéniques du virus complet :
  - . fixation du complément
  - . hémagglutination
  - . hémolyse

- La seconde dite fraction L, sédimente a densité plus faible . Elle n'existe que dans les cellules et seulement au début de la croissance.

Elle est douée d'une infectivité analogue à celle du virus complet, mais parait être une particule incomplète puisqu'elle n'a pas d'activité hémolysante ni hémagglutinante et ne fixe pas le complément.

B - L'antigène fixant le complément a été également étudié par NUMAZAKI.

Il existe là aussi deux fractions :

- l'une, correspond à la fraction M ci-dessus c'est à dire au corps viral complet,

- l'autre sédimente à densité élevée, cet antigène H (Kaevy) est analogue à l'antigène soluble des myxo-virus pour plusieurs raisons :

1 - Il n'est pas infectant, il n'est pas hémagglutinant

2 - Il apparait tôt dans le cycle viral, et n'existe que dans les cellules,

3 - C'est une particule de petite taille qui surnage à 30.000 tours minute.

4 - Il a une haute densité (1,30) caractéristique d'une nucléoprotéine.

5 - et les anticorps correspondants sont absents chez l'homme ou l'animal immunisé par virus inactivé. NUMAZAKI suggère que la stimulation qui suscite les anticorps contre cet antigène soluble est plus le fait de la quantité importante d'antigène élaboré dans la cellule au cours de la replication virale que de la quantité relativement faible de cet antigène qui est incorporée dans le virion mature.

C - L'hémagglutine :

Elle a été découverte par PERIES et CHANY qui mirent en évidence sa propriété d'hémagglutiner , les érythrocytes de singes Babouins.

Elle a été étudiée par NORRBY grâce à la même technique d'ultra centrifugation en gradient de chlorure de Césium.

- Deux catégories de particules sont douées de pouvoir hémagglutinant :

. la première catégorie est faite de particules volumineuses ayant l'infectivité et les propriétés antigéniques du virus complet.

. la seconde catégorie est faite de petites particules uniquement hémagglutinantes.

- Si on soumet les grosses particules à l'action de l'éther ou du Tween 80, elles perdent leur infectivité et une partie de leur pouvoir antigénique, et conservent leur pouvoir hémagglutinant en acquérant la taille des particules de la 2e catégorie.

On peut en conclure que l'hémagglutinine est liée à l'enveloppe virale et que la dissolution de celle-ci par les solvants des lipides libère l'hémagglutinine et détruit la structure du virus.

Cette hémagglutinine du virus morbilleux est distincte de celles des myxo-virus car elle réagit avec les globules rouges soumis à l'action d'enzymes destructeurs des récepteurs (RDE : Receptors destroying enzyme) alors que ces globules ne sont plus agglutinables par les myxo-virus.

Le phénomène d'hémadsorption :

est dû à l'apparition d'hémagglutinine virale à la surface des cellules parasitées, entrainant l'adsorption des érythrocytes de rhésus ou de babouin à la surface de ces mêmes cellules. La réaction est visible au microscope, c'est une méthode sensible pour détecter l'infection virale dans les cellules.

D - L'hémolysine

Différentes expériences montrent que l'hémagglutinine et l'hémolysine sont bien distinctes.

- Les solvants des lipides suppriment l'activité hémolysante en laissant persister l'hémagglutination.

- L'action des différents agents physiques et du vieillissement n'est pas la même sur ces 2 antigènes (NORRBY 1964).

- Le pouvoir hémolysant diminue à peu près parallèlement à l'infectivité tandis que l'hémagglutination persiste.

- Les inactivations différentielles de l'hémagglutinine et de l'hémolysine par différents inhibiteurs chimiques ou physiques agissant sur des composants protidiques déterminés ont permis à NEURATH et NORRBY d'établir que l'hémolysine était de nature protéique et comportait probablement des acides aminés à noyau aromatique.

- Bien que l'hémolysine et l'hémagglutinine soient donc bien distinctes leur action est liée, et l'hémagglutination est un préliminaire nécessaire à l'hémolyse.

Cette hémolysine du virus morbilleux a de nombreux caractères communs avec ceux des autres myxo-virus.

- le pouvoir hémolysant qui diminue à peu près parallèlement à l'infectivité (déjà cité plus haut)

- le retardement de l'inactivation par le diisopropyl fluorophosphate
- l'augmentation du pouvoir hémolysant par dialyse et congélation décongélation (NORRBY).

Nous avons vu plus haut le rapport éventuel que pouvait avoir l'hémolysine et le F.F. (fusion-factor : facteur des formations de cellules géantes)

E - Au point de vue antigénique, le virus rougeoleux a des relations immunologiques, avec le virus de la maladie de Carré et de la peste bovine qui traduisent une communauté antigénique partielle (CARLSTROM).

Ces relations antigéniques ne posent pas de problème lors des séro-diagnostics de rougeole chez l'homme :

1 - la peste bovine n'existe pas chez l'homme

2 - le sérum du rougeoleux peut donner une réaction hétérologue avec le virus de la maladie de Carré, mais l'inverse n'est pas démontré, sinon dans des conditions expérimentales très particulières.

BLACK et ROSEN ont étudié la corrélation entre l'exposition à la rougeole et le taux des anticorps neutralisant le virus de la maladie de Carré. Ces anticorps persistent plus longtemps que les anticorps même de la rougeole.

7 - INFECTION EXPERIMENTALE

En dehors de l'homme le seul hôte naturel du virus morbilleux est le singe. Il est difficilement utilisable pour les études de pathologie virale comparée car une fois en captivité il contracte la rougeole en raison de sa très grande réceptivité.

L'inoculation au singe est possible par toutes les voies : intranasales, intraveineuse, intracérébrale.....

Elle est suivie par l'installation d'une leucopénie, de fièvre, éruption, virémie et du développement d'anticorps spécifiques.

La virémie et l'apparition des anticorps sont les deux symptômes les plus fréquemment rencontrés (presque dans 100 pour 100 des cas).

Par contre, les signes cliniques sont plus variables.

Les autres animaux de laboratoires utilisés sont : le souriceau nouveau-né et le hamster.

Le virus peut être adapté au souriceau nouveau-né chez lequel il détermine après plusieurs passages (par voie intracérébrale) une encéphalite mortelle transmissible par l'inoculation de 1/100 de ml d'une suspension de tissu cérébral dilué à I0 %.

oOo

8 - PATHOGENIE

Le contage est essentiellement direct par inhalation de goutelettes de Pflüge .

La voie respiratoire semble être la route naturelle de l'infection.

A la fin de la période d'invasion le virus peut être isolé :

- des tissus lymphoïdes
- du sang (GRESSER et CHANY)
- des sécrétions naso-pharyngées
- du sac conjonctival
- et des urines (ENDERS 1962).

Dès le second jour de l'éruption, date d'apparition des anticorps, le virus n'est plus retrouvé excepté dans les urines où il est présent jusqu'à 4 jours après la sortie de l'exanthème.

Durant cette période il existe une atteinte générale du tissu lymphoïde et de l'épithélium respiratoire point de départ vraisemblable de la virémie. Celle-ci se ferait après un cycle initial de réplication dans le tissu lymphoïde et épithélial .

ENDERS appuie cette idée sur le fait que la période d'incubation est raccourcie de 3 à 4 jours lorsqu'on inocule le singe par voie parentérale éludant ainsi le passage respiratoire initial.

Un autre fait d'ordre clinique celui-là vient confirmer cette idée : c'est la nécessité d'employer des gamma-globulines dans les 4 à 5 premiers jours de l'infection si on veut obtenir un effet abortif.

Les travaux de BERG et ROSENTHAL (I96I) sur la culture de virus en suspension de leucocytes humains et simiens permettent d'imaginer qu'à partir de la porte d'entrée le virus se multiplie dans les leucocytes mononucléaires qui en assurent la dissémination et que la leucopénie associée à l'infection est liée à un effet pathogène direct du virus sur les leucocytes ou leurs précurseurs .

Enfin, plusieurs hypothèses quant à la pathogénie de l'éruption : l'éruption est provoquée :

- soit par l'action directe du virus sur les cellules épidermiques et sur les cellules de l'endothélium vasculaire,

- soit par mécanisme indirect après formation d'un complexe "virus anticorps". Certains malades débilités ne développent pas d'anticorps : on a observé chez eux des pneumopathies morbilleuses mortelles sans éruption.

C'est un argument qui est discutable quant on sait que le 1/3 des rougeoles se fait sans éruption chez des sujets non débilités développant normalement leurs anticorps.

oOo

9 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomiques observées chez les rougeoleux sont très comparables à celles observées dans les cultures de tissu infectées.

Des cellules géantes multinucléées (cellules de WARTHIN - FINKELDEY)sont présentes dans les tissus lymphoïdes : ganglions, amygdales, rate, plaques de Peyer, thymus et appendice.

Ces cellules sont retrouvées également au niveau de la muqueuse bronchique, elles contiennent parfois des inclusions nucléaires et cytoplasmiques.

Au niveau des taches de Koplick les lésions consistent en nécroses de l'épithélium pouvant aller jusqu'à l'ulcération , la réaction inflammatoire est granulocytaire.

Les lésions cutanées consistent en congestion et oedème du chorion avec infiltrats périvasculaires histio-lymphocytaires. L'endothélium capillaire est turgescent ; l'épiderme est hyperkératosique, il se nécrose à un stade tardif.

BOLANDE signale à propos de 5 autopsies d'enfants mort de la rougeole que :

- 4 fois la lésion la plus marquante a été une pneumonie aiguë à cellules géantes, qu'il considère comme très spécifique du virus morbilleux. Ces cellules géantes contenaient de nombreuses inclusions.

- Dans le 5e cas, les poumons étaient indemnes, les cellules géantes étaient présentes dans tous les tissu lymphoïdes de l'organisme.

- Des lésions rénales ont été observées dans trois cas :

Il s'agit d'atteintes des glomérules : les cellules épithéliales de la capsule de Bowman sont hyperplasiques et présentent des altérations dégénératives. Dans un cas , elles contenaient des inclusions cytoplasmiques. Il n'y avait pas d'altération ni des tubes, ni de l'épithélium des voies excrétrices.

Ces lésions n'expliquent pas entièrement l'excrétion dans l'urine des cellules contenant des inclusions, celles-ci sont peut être partiellement d'origine sanguine (BOLANDE).

Un fait encore inexpliqué est la destruction chromosomique observée dans 30 à 70 % des leucocytes de sujet rougeoleux. Chez les témoins un tel phénomène ne se voit que dans moins de 5 % des globules blancs.

Cet aspect fut noté le 3e ou le 5e jour qui suivait la sortie de l'éruption. Il était de courte durée.

L'étude de ces destructions chromosomiques a été faite in vitro sur cultures cellulaires à propos des différents myxo-virus (CANTELL et SAKSELA) I966).

Par une étude faite sur cellules Hela et cellules diploïdes humaines avec le virus Sandaï, CANTELL aboutit à la conclusion que la destruction chromosomique est due au virion lui-même, le virus incomplet semblant un mauvais inducteur de destruction chromosomique.

Au terme de son expérience il ne peut déterminer si cette destruction est produite par l'enveloppe ou le composant interne viral : en culture les lésions chromosomiques surviennent de la Ière à la I0e minute

sur des cellules en mitose, au cours de la métaphase.

Cette rapidité d'action suggère que l'enveloppe virale est la partie responsable de ces lésions. Elle agirait directement ou par l'intermédiaire d'enzymes des lysosomes.

oOo

IIe PARTIE

TABLEAU CLINIQUE DE LA ROUGEOLE

1 - FORME TYPIQUE

Après une période d'incubation généralement silencieuse d'une durée variant de 7 à 14 jours, le début est habituellement brusque marqué par une fièvre à 39° - 39°5 (ou au contraire progressive élevée ou modérée à 38°5) et le cortège habituel:

- le catarrhe oculo-nasal

- l'exanthème bucco-pharyngé dont l'élément le plus caractéristique est le signe de Koplick. De valeur diagnostique formelle il disparait en règle avant la sortie de l'exanthème.

- Les signes d'accompagnement de moindre valeur
. la pharyngo-stomatite érythémateuse
. l'enduit saburral de la langue
. l'érythème pointillé vélo-palatin
. parfois rash prodromique cervico-thoracique éphémère.

Après une baisse inconstante, la température monte à 40° la veille de l'éruption cutanée.

L'exanthème morbilleux apparait d'abord : derrière les oreilles, à la racine des cheveux, puis gagne toute la face qui peut être discrètement oedématiée et s'étend sur les faces latérales du cou, au tronc, aux membres supérieurs , puis aux membres inférieurs.

Son aspect est bien spécial :

- ce sont d'abord de petites macules isolées, irrégulièrement arrondies, elles se multiplient , confluent parfois mais laissent entre elles des intervalles de peau saine.;

- puis ce sont des papules se décolorant à la pression et donnant une impression de velouté particulière.

Elles ne sont jamais prurigineuses.

L'éruption est maximum à la face, sur les fesses et le dos, où l'aspect peut être ecchymotique, à la racine des cheveux.

L'évolution est relativement brève, dès le troisième jour, l'éruption pâlit à la face et s'efface progressivement comme elle a débuté. Les éléments prennent une teinte cuivrée et disparaissent en quatre à six jours; la desquamation fine est souvent méconnue.

Le catarrhe et l'énanthème décroissent rapidement. La fièvre tombe tantôt brutalement, tantôt en deux ou trois jours.

Il est rarement retrouvé une petite adénomégalie ou une splénomégalie légère (32).

oOo

2 - FORMES COMPLIQUEES - FORMES ANORMALES

Les complications font toute la gravité de la maladie.

Il s'agit :

- de complications respiratoires
- moins souvent de complications nerveuses.

Les complications respiratoires sont le fait :

- soit du virus lui-même : pneumonie, laryngite striduleuse, bronchiolite (également liées à l'action du virus : les myocardites sont rares, souvent graves et de pronostics vital réservé).

- soit du fait de surinfections bactériennes : bronchites, broncho-pneumonies, oto-mastoïdites.

L'encéphalomyélite post-morbilleuse est assez fréquente (1/1000 des cas) et survient quelques jours après le début de l'éruption ou après sa disparition et s'accompagne parfois de convulsions. Le liquide céphalo-rachidien présente une lymphocytose modérée.

Tous les efforts déployés pour trouver le virus dans le LCR ou au niveau du tissu cérébral se sont soldé par des échecs et le mécanisme généralement admis est un phénomène de sensibilisation semblable à celui réalisé dans les encéphalites allergiques expérimentales.

On compte 30 % de mortalité et chez les malades guéris le même pourcentage de séquelles psychiques ou motrices.

L'aspect de la rougeole varie du fait :

- Des caractères de l'éruption qui permettent d'individualiser des formes :

. boutonneuses

. hémorragiques, bénignes sans autres manifestations hémorragiques

. confluentes, pouvant faire évoquer une scarlatine d'autant plus que la langue peut avoir un aspect de glossite exfoliatrice.

. miliaires avec vésiculettes remplies de sérosité claire.

. diphasiques, donnant deux poussées éruptives à 24-48 heures d'intervalles.

L'aspect varie encore du fait :

- De l'intensité :

. les formes frustes sont fréquentes avec :

: exanthème discret

: enanthème atténué

: fièvre souvent très modérée

: évolution abortive

pour lesquelles seule la notion d'épidémie peut permettre de poser le diagnostic.

. les formes graves sont à l'opposé exceptionnelles survenant chez l'enfant très jeune, débilités, ces formes malignes le sont en général d'emblée et évoluent vers la mort en 3 à 4 jours.

- Enfin dans toutes les descriptions on signale l'extrême rareté de la rougeole avant 6 mois. Dans ce cas l'incubation est en générale prolongée, le catarrhe et l'exanthème discrets, les complications fréquentes.

3 - DIAGNOSTIC

Au total, pendant la période éruptive seules les éruptions atypiques peuvent poser quelques problèmes et faire évoquer :

- une rubéole surtout dans les formes atténuées ; mais il manque alors le catarrhe, les signes généraux sont modérés.

Les adénopathies cervicales postérieures, l'existence d'une plasmocytose sanguine sont de bons arguments en faveur de la rubéole.

- une scarlatine dans les formes confluentes avec glossite exfoliatrice, mais on tire argument de la phase catarrhale, de l'absence d'hyperleucocytose sanguine, de l'absence de streptocoque hémolytique dans la gorge.

- un exanthème toxique ou allergique (médicamenteux, alimentaire, ou sérique) mais ils sont rarement morbilliformes, ils prédominent au tronc, aux avant-bras, sont souvent prurigineux et débutent différemment (anamnèse).

- une roséole saisonnière et printanière.

Ces formes atypiques de la rougeole sont connues depuis fort longtemps, puisque SYDENHAM et TROUSSEAU en font mention,

Mais en dehors d'un contexte émidémiologique précis, il est impossible d'en faire cliniquement le diagnostic.

Les méthodes biologiques non spécifiques donnent une orientation:

- La leucopénie avec neutropénie relative lymphocytose modérée et quelques cellules à protoplasmes hyperbasophiles (cellules de Türck)

- La découverte des cellules géantes multinucléées dans les sécrétions oro-rhino-pharyngées.

Les méthodes spécifiques restent les méthodes virologiques qui seules apportent la certitude diagnostique.

Elles reprosent sur l'isolement et l'identification de virus et sur la mise en évidence des anticorps spécifiques dont seule l'ascension est significative.

La recherche du virus en culture cellulaire est une méthode longue et complexe.

Les prélèvements doivent être faits 24 à 48 heures au maximum après l'apparition de l'éruption ; l'obtention du matériel infectieux se fait essentiellement par écouvillonage naso-pharyngé, plus exceptionnellement la recherche portera sur : les secrétions conjonctivales, le sang, les urines.

Les travaux de GRESSER et CHANY sur l'isolement du virus morbilleux à partir du sang montrent la nécessité :

- de prélever le sang durant les premières 24 heures de l'exanthème
- de n'utiliser que la fraction leucocytaire lavée
- d'inoculer les prélèvements sur des cultures primaires d'amnios humain, car si l'on connait la grande sensibilité des primo-cultures cellulaires de rein de singe et de rein humains au virus morbilleux sauvage, on connait aussi la grande fréquence avec laquelle les cultures de rein de singe hébergent des virus latents rendant très difficile l'identification du virus morbilleux ; quant aux cultures de rein humain , elles ne sont pas facilement disponibles.

Ces considérations sur l'isolement du virus morbilleux en cultures cellulaires sont valables quel que soit le produit pathologique où l'on tente l'isolement.

L'identification du virus se fera à l'aide d'immun-sérums de référence : par des réactions d'inhibition de l'hémadsorption et de l'hémagglutination ou par des réactions de neutralisation et de fixation du complément.

On décrit d'autres méthodes de diagnostic en particulier la recherche dans les urines de cellules contenant des corps d'inclusions. BOLANDE constate l'existence de celles-ci à la période pré-éruptive et au début de l'exanthème. Il fait les mêmes constatations après administration de virus atténué, mais il n'est pas parvenu par les méthodes indirectes d'immunofluorescence a mettre en évidence dans ces mêmes cellules l'antigène rougeoleux.

LLANES-RODAS et CHIEN-LIU montreront plus tard l'existence de cet antigène dans les cellules épithéliales urinaires mais par des méthodes d'immunofluorescence directe, et en utilisant une technique de fixation un peu différente.

Le deuxième temps indispensable de l'examen virologique est le diagnostic sérologique qui peut se faire selon trois méthodes :

- réaction de neutralisation
- réaction de fixation du complément
- réaction d'inhibition de l'hémagglutination

quelle que soit la méthode choisie il faut répéter l'examen sur deux échantillons de sérum prélevés l'un au début de la maladie l'autre quinze jours plus tard.

- La réaction de neutralisation :

Se pratique en culture cellulaire inoculée avec une souche de virus morbilleux. Les anticorps neutralisants apparaissent précocément dans le

sérum (2e, 3e jour de l'éruption) et persistent longtemps à des taux plus élevés que ceux fixant le complément .

- La réaction de fixation du complément :

se fait selon la technique de KOLMER avec un antigène préparé à partir de cultures de souche morbilleuse (sur cellules amniotiques humaines) Les anticorps fixant le complément apparaissent au deuxième jour de l'exanthème. Ils atteignent leur titre maximum à la fin de l'éruption et persistent durant plusieurs années.

- La réaction d'inhibition de l'hémagglutination :

est réalisée avec un antigène préparé à partir de culture cellulaire de virus morbilleux. Les globules rouges sontdes globules rouges de singe, rhésus ou babouin.

Le titre inhibiteur du sérum est donné par la plus forte dilution qui inhibe complètement l'hémagglutination, les anticorps inhibant l'HA apparaissent dès le 3e jour de l'éruption et persistent des années.

Rappelons la nécessité dans cette réaction de détruire :

- Les inhibiteurs non spécifique de l'hémagglutination :

Ils ont été décrits pour la plupart des virus hémagglutinants.

Ils sont présents dans les sérums et dans certains liquides biologiques.

Dans le cas de la rougeole il s'agit d'inhibiteurs thermostables lipidiques ou lipoprotéiniques qui sont déplacés par adsorption avec le Kaolin.

- Les agglutinines naturelles des sérums :

Les sérums humains et animaux possèdent fréquemment des agglutinines naturelles contre les érythrocytes utilisés dans les réactions d'inhibition d'hémagglutination.

Ceci nécessite l'adsorption des sérums par les érythrocytes (2 heures à 4° C) avant leur utilisation dans les réaction d'HI.

Des trois réactions il semble que celle-ci soit la plus précise et la plus rapide.

Au début de la maladie les trois types d'anticorps évoluent parallèlement bien que les titres obtenus par les réactions d'inhibition d'hémagglutination et de neutralisation soient plus élevées que ceux obtenus par la réaction de fixation du complément(TOGO.)

Durant les 8 années qui suivent l'infection les anticorps neutralisants restent à peu près au même taux tandis que les anticorps fixant le complément et inhibant l'hémagglutination , baissent à peu près de moitié (BLACK-ROSEN)

SCHLUEDERBERG en 1964 a mis en évidence la production d'anticorps de poids moléculaire différent dans les suites immédiates d'une infection rougeoleuse. Ce sont d'abord des globulines I9S et 7S qui apparaissent simultanément 12 jours à peu près après l'infection. Elles atteignent leur maximum au 21e jour environ.

Puis les globulines I9S disparaissent rapidement alors que les globulines 7S restent indéfiniment à un taux mesurable.

oOo

L'existence d'un taux très élevé d'anticorps anti-morbilleux a été remarqué dans la sclérose en plaque.

Ce fait signalé par différents auteurs depuis I962 a fait l'objet d'une revue générale récente (ADAMS).

On a fait deux observations distinctes :

- l'élévation du taux des anticorps sériques
- l'existence d'anticorps dans le LCR

Les résultats obtenus dans les différentes études sont discordants en particulier en ce qui concerne les anticorps dans le LCR qui n'ont jamais été retrouvés dans certaines séries.

Des anticorps anti-rougeoleux ont également été retrouvés dans le sang et le LCR dans 3 cas d'encéphalites sclérosante subaiguë, l'augmentation du taux des anticorps ayant été noté deux fois au cours de l'infection.

oOo

4 - IMMUNITE ACQUISE APRES INFECTION SPONTANEE

L'immunité acquise est solide, durable, transmissible par voie transplacentaire.

Les anticorps apparaissent 24 à 48 h après l'éclosion de l'éruption, atteignant leur titre maximum en 1 à 3 semaines puis diminuent lentement du 3e au 6e mois et restentinchangés par la suite à des taux variant suivant les individus.

Dans tous ou presque tous les cas les anticorps neutralisant et inhibant l'hémaglutination restent à des taux décelables indéfiniment, tandis que le titre des anticorps fixant le complément peut baisser au-dessous du seuil de sensibilité des tests.

La persistance des anticorps et l'immunité ne dépendent pas de la persistance de l'exposition à la rougeole (6)

L'arrêt de la multiplication virale, et la résistance à la réinfection chez l'individu normal ne peuvent être attribués uniquement à la survenue des anticorps.

La production d'interféron sous l'influence de virus morbilleux a été observée dans les leucocytes in vivo et in vitro et dans des cultures cellulaires variées.

L'interféron a été séparé des particules infectieuses et de l'antigène F.C. produit dans les mêmes cultures.

- Il n'est pas neutralisé par les sérums antirougeoleux

- La trypsine détruit son activité tandis que ribonucléase et désoxyribonucléase sont sans action.

- Le chauffage: 2 heures à 56°C n'a pas d'effet sur son titre, il inhibe la croissance des virus témoins (polio, sindbis) sans en détruire l'infectivité.

Le rôle de l'interféron et des mécanismes cellulaires inhérents aux lymphocytes sont en cours d'étude.

Il faut noter : que les souches de virus atténués ou adaptés provoquent une production d'interféron supérieure à celle des souches sauvages,

: que la libération de l'interféron s'accompagne d'un ralentissement de la progression de l'effet cytopathogène et d'une diminution de la production de virus in vitro (I7-39).

oOo

5 - TRAITEMENT

En dehors des traitements symptomatiques, de l'antibiothérapie utilisée lors des complications, de la corticothérapie recommandée en cas de syndrome malin, seules les gamma-globulines sont efficaces lorsqu'elles sont administrées tôt dans un but d'atténuation ou de prévention.

oOo

6 - VACCINATION

Malgré la mortalité peu élevée dans nos pays (mais plus élevée dans les pays en voie de développement) les conséquences sociales et économiques de la rougeole justifient largement la vaccination.

(La mortalité est inférieure à 1% en France. En I966 : lll rougeoles mortelles pour 16.650 rougeoles déclarées) INSEE.

Deux types de vaccin peuvent être utilisés : les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés.

La souche EDMONSTON est à la base de la plupart de ces vaccins (cette souche isolée en I954 subit 24 passages sur primoculture de cellules rénales humaines, puis 28 passages sur cellules d'amnios humain de là elle fut adoptée sur sac amniotique d'oeuf de poule embryonné puis sur cultures cellulaires d'embryons de poulet).

I - Il est possible de classer les vaccins atténués en 3 groupes : (53)

- vaccins atténués
- vaccins suratténués ou hyperatténués
- vaccins extrêmement atténués.

1 - Le prototype des vaccins atténués est le vaccin de Enders.

Dans plus de 95 % des cas, l'immunité apparait 15 jours après la vaccination. Le taux des anticorps est élevé. Dans des observations portant sur une période de cinq ans et demi le taux des anticorps semble très voisin de celui trouvé après une rougeole naturelle. AC.HI = 1/64 ou 1/128

Le virus atténué est présent dans le sang vers le 7e , 8e jour, il est difficilement retrouvé dans la gorge et n'est pas transmis aux sujets contacts sensibles.

Cette souche donne lieu à une réaction clinique fréquente pouvant évoquer une rougeole atténuée.

Nous citerons les autres virus vaccin analogues :

- Les premières souches anglaises Beckenham 3 et 4 de GOFFE et LAURENCE
- la souche Russe Léningrad 4 de SMORODINCEV
- les souches japonaises Biken et Denken (OKUNO).

2 - Les vaccins suratténués sont obtenus par passages additionnels des souches précédentes sur fibroblastes embryonnaires de poulet ou sur d'autres milieux cellulaires.

Le plus répandu est le vaccin Schwarz. La réaction clinique induite est plus rare et plus discrète.

Une réponse sérologique est notée également dans plus de 95 % des cas.

Le titre moyen des anticorps initialement analogue à celui obtenu par les vaccins atténués, décroit plus rapidement. Au bout de 2 ans, 20 % des vaccinés n'ont plus d'anticorps décelables , au bout de 4 ans le titre résiduel est inférieur au 1/32 chez les enfants préservés de tout contage morbilleux Mais les vaccinés dont la sérologie s'était négativée, exposés à un contage morbilleux se sont montrés protégés.

A cette catégorie de vaccins appartiennent :

- la souche Belgrade de MILOVANOVIC
- les souches anglaise Beckenham 20 et 3I de GOFFE et LAURENCE
- la souche russe Léningrad 16 de SMORODINCEV
- la souche chinoise Shangai 191 de YU.

3 - Vaccins extrêmement atténués

La souche russe URSS 58 de FADEEVA adaptée aux fibroblastes embryonnaires de poulet donne un vaccin vivant non réactogène mais de faible efficacité, elle nécessite 3 injections successives et la protection conférée ne dépasse pas 70 % des cas pendant les 5 premieres années.

La voie d'administration de ces vaccin atténués est la voie sous-cutanée par seringue ou injecteur sous pression. La voie muqueuse a été abandonnée par la plupart des expérimentateurs en raison des résultats plus incertains.

Posologie : les ampoules individuelles sont titrées à 10^3 - 10^4 DICT50 en fait (ANDELMAN) on peut réduire la posologie individuelle jusqu'à 5 DICT50 sans modifier ni la réaction clinique ni la réponse immunologique.

Réponse : après introduction parentérale du vaccin , l'incubation de la maladie induite est de 6 à 8 jours.

- la réaction clinique a une durée variable (un jour à une semaine) tout est rentré dans l'ordre I5 jours après la vaccination.

- la fièvre lorsqu'elle existe s'élève du 7e au 11e jour, elle ne dépasse 39° 4 que durant 1 à 2 jours.

- malaise général et digestif peuvent s'observer.

- les signes muqueux manquent le plus souvent,

- une éruption peut être observée surtout dans la deuxième partie de la période réactionnelle.

La réaction n'est jamais dangereuse chez des enfants en bonne santé.

Les accidents mortels ont été signalés chez des enfants atteints d'hémopathies ou de réticulopathies malignes.

Les réactions se voient essentiellement avec le vaccin type Enders : 20 à 60 % font une fièvre supérieure à 39°4, 30 % une éruption (Cockburn, OMS).

Ces réactions peuvent être réduites par l'administration simultanée de gamma-globulines injectées en un point différent. La réponse sérologique est dans ce cas légèrement diminuée.

Avec la souche Schwartz la majorité des vaccinés est exempt de toute réaction.

4 à 16 % font une fièvre égale ou supérieure à 39°4

3 à 27 % une éruption (Cockburn OMS)

La vaccination par virus vivant est capable :

- sur le plan individuel de prévenir ou d'atténuer une rougeole contractée simultanément,

- sur le plan collectif de stopper en deux semaines, une épidémie de rougeole.

Le problème de la durée de l'immunité acquise n'est pas encore résolu faute de recul suffisant, mais tout laisse supposer que cette immunité est solide et durable.

Contre indications :

- Les contre-indications absolues sont représentées par :
  - . la grossesse
  - . les affections malignes
- Les affections cardio-respiratoires, la mucoviscidose, les mauvais états nutritionnels constituent des contre-indications relatives aux vaccins vivants .

II - Les vaccins inactivés.

1 - Formolé :

Les vaccins inactivés sont préparés à partir des mêmes souches virales, puis inactivés par le formol, concentrés et précipités par l'Alun. Trois injections à un mois d'intervalle sont nécessaires et donnent une immunité temporaire de 12 à I8 mois.

Le vaccin inactivé n'empêche pas l'infection par le virus sauvage, celle-ci détermine dans une minorité de cas une rougeole régulière ou atténuée et dans tous les cas un renforcement de l'immunité.

C'est pourquoi on propose de renforcer ce type de vaccination par une injection de vaccin vivant.

2 - Un type différent de vaccin inactivé est en cours d'études :

Il s'agit de vaccins "incomplets" ne renfermant qu'une partie des constituants du virion.

- C'est l'hémagglutinine Tween Ether de NORRBY et GARD.

Ce vaccin présente l'avantage :

. de ne pas contenir d'antigène étranger à l'antigène vaccinant,

. peu de protéines de la culture cellulaire d'origine.

. pas d'antigène viral lipidique dont le rôle dans la pathogénicité de l'encéphalite démyélinisante a été suspecté.

. pas de nucléo-protéine, pas d'Alun.

Son efficacité est comparable et peut être supérieure à celle du vaccin formulé.

Dans certains pays : USA, URSS, Afrique Occidentale, la vaccination est entrée dans les moeurs.

En pratique le choix se fait entre vaccins vivants suratténués type Schwartz et vaccins inactivés.

Ces deux types peuvent d'ailleurs être combinés .

oOo

IIIe PARTIE

APPLICATION DU SERO-DIAGNOSTIC DE LA ROUGEOLE A 250 ERUPTIONS ATYPIQUES

1 - MATERIEL ET METHODES

A - La souche de virus rougeoleux

adaptée aux cultures cellulaires de LLCMK2 nous a été fournie par le Docteur CHANY (centre de recherche sur les virus, Hôpital des Enfants Assistés) et a été entretenue au Laboratoire par passages successfis.

B - Les cultures cellulaire : LLCMK2

utilisées au Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Trousseau ont été fournies à l'origine par le Docteur BOUE (Centre National de l'Enfance).

Elles sont entretenues en flacon de 250 ml dans un milieu de culture constitué de 20 cm3 de milieu I99 contenant 5 % de sérum de veau.

Le milieu de survie ne contient pas de sérum de veau mais :

100 U/ml de Pénicilline

100 γ/ml de Streptomycine

40 γ/ml de Kanamycine

40 γ/ml de Colimycine

C - Préparation de l'antigène hémagglutinant :

Les flacons de culture cellulaire sont inoculés avec des quantités massives de virus afin d'obtenir le titre hémagglutinant maximum.

Après une incubation à 37° de 7 à 10 jours la multiplication virale se traduit par un effet cytopathogène qui intéresse plus de 50 % des cellules; cet effet cytopathogène est de type fuso-cellulaire. A ce stade les flacons sont congelés à - 20°C. Lors de la décongélation les cellules se détachent de la paroi et c'est la totalité du contenu de ces flacons qui utilisée comme antigène hémagglutinant (sans eentrifugation préalable).

D - Traitements destinés à augmenter le titre hémagglutinant

I - Traitement par le desoxycholate de sodium (NORRBY)

Si le désoxycholate de sodium (SDC) a la concentration de 0,0I à 0,05 % détruit le pouvoir infectieux du virus morbilleux il en augmente par contre l'activité hémagglutinante :

Le SDC est ajouté à l'échantillon d'hémagglutinine , de manière à ee que sa concentration finale soit de 0,05 %. Ce mélange est agité manuellement pendant 5 minutes à la température de la pièce. L'utilisation de cette préparation dans les réactions d'hémagglutination et d'inhibition d'hémagglutination doit être immédiate.

Le titre hémagglutinant à la suite de ce traitement était de 2 à 4 fois plus élevé.

II - La deuxième méthode utilisé pour élever le titre hémagglutinant fut un mixage des échantillons d'hémagglutinine à l'aide d'un homogénéiseur type H 45I (équipements industriels électriques) tournant à grande vitesse (graduation 4-5) pendant 2 minutes à la température de 0°.

Le titre hémagglutinant à la suite de ce traitement était 4 à 8 fois plus élevé et restait stable quelques semaines à - 20°C.

Nous avons utilisé la première de ces méthodes au début de notre travail puis nous avons adopté la seconde méthode plus pratique dans les conditions expérimentales qui étaient les nôtres.

E - Les globules rouges utilisées sont des érythrocytes de babouins provenant de l'Institut Pasteur, recueillis sur solution de citrate de sodium, lavés 3 à 5 fois avec une solution de chlorure de sodium isotonique et utilisés à la concentration finale de 0,5 % en solution saline isotonique.

F - Préparation des sérums

Les sérums subissent plusieurs traitements au terme desquels ils se trouvent dilués au 1/10. Les étapes de la préparation sont les suivantes :

I - Dilution du sérum au 1/5 avec du soluté de chlorure de sodium isotonique

II - Destruction des inhibiteurs non spécifiques de l'hémagglutination par le kaolin (solution à 25 g/100 ml) par addition au sérum d'un égal volume de cette solution, ce qui porte la dilution du sérum au 1/10.

Après I0 minutes de contact à la T° du laboratoire on centrifuge à 2000 tours/minute pendant I5 minutes et on récupère le surnageant.

III - Destruction des agglutinines naturelles contre les érythrocytes de babouins, par addition d'1/10 ml de globules rouges de babouins en solution à 50 %, par millilitre de sérum traité.

Après un contact de 24 heures à + 4°C on élimine les globules rouges par centrifugation à 2000 tours minutes pendant I0 minutes. Le surnageant est utilisé tel quel pour les réactions d'inhibition d'hémagglutination.

Le traitement des sérums précoce et tardif d'un même malade a toujours été fait simultanément afin que les conditions expérimentales soient identiques pour les deux sérums.

G - Choix des sérums :

Les 250 paires de sérum que nous avons ainsi traités et titrés ont été prélevés à 8-10 jours d'intervalle, chez des enfants qui présentaient une éruption posant des problèmes diagnostiques aux cliniciens.

Les 50 paires de sérums témoins ont été prélevés chez des enfants hospitalisés pour des affections autres que des éruptions.

Ces sérums témoins ont été choisis au hasard sans considération d'âge, ni de sexe, ni de diagnostic, Ils se répartissent régulièrement sur les 12 mois d'une même année ; ils ont subi le même traitement que les sérums précédents et ont été titrés avec la même technique.

Tous les sérums provenaient d'enfants hospitalisés à l'Hôpital Trousseau durant les années 1965, 1966, 1967, ils ont été conservés au congélateur à -20°.

oOo

2 - REACTION D'INHIBITION DE L'HEMAGGLUTINATION.

Cette réaction est réalisée suivant la technique décrite par CHANY sur microplaques de plastique et vérifiée par la technique classique en tube.

a - Au préalable il faut titrer l'hémagglutinine, par mise en présence d'une quantité fixe (0,2 ml) d'érythrocytes de babouins à 0,5 % et de dilutions croissantes d'hémagglutinines (sous le volume de 0,4 ml).

Après une heure de contact à 37° on note jusqu'à quelle dilution l'antigène agglutine les globules rouges.

La plus haute dilution d'antigène donnant une hémagglutination correspond à une unité hémagglutinante .

b - Une fois cette réaction préliminaire réalisée on met en route la réaction d'inhibition d'hémagglutination proprement dite :

On fait pour chaque sérum une série de dilutions successives au demi, allant de 1/10 au 1/640 parfois au 1/1280 . La dilution est faite avec du sérum isotonique.

La réaction est pratiquée en mettant en présence une quantité égale :

- de sérum aux diverses dilutions
- d'antigène dilué pour contenir 4 unités hémagglutinantes sous le volume employé.
- d'érythrocyte de babouins en solution à 0,5 %.

- Le sérum et l'hémagglutinine sont mélangés dans un premier temps.

- Après une heure d'incubation à la température du laboratoire on ajoute la solution de globules rouges.

- Les plaques sont agitées et le résultat est lu 1 heure plus tard après incubation à 37°.

- Chaque titrage est accompagné de :

témoin globules rouges

témoins sérums à la plus faible dilution

témoins antigène afin d'éliminer de fausses réactions :

. par agglutination spontanée des globules rouges

. par présence d'agglutinines naturelles de globules rouges de babouins

. par détérioration de l'antigène utilisé.

Résultats des 26 séro-diagnostics positifs

Cas n°	Nom	S1 sérum précoce	S2 Sérum tardif
1	Nativité P.	80	640
2	Farid S.	10	80
3	Sylvianne C.	10	320
4	Nelly F.	10	320
5	Yanin L.	10	160
6	Rose R.	40	320
7	Chantale O.	10	320
8	Annick M.	320	1280
9	Patrick M.	40	160
10	Corinne R.	10	320
11	Farida M.	10	160
12	Jacqueline B.	10	160
13	Georgia Z.	15	60
14	Hélène C.	10	160
15	Stéphane L.	40	160
16	Daenia C.	10	80
17	J. Pierre B.	10	40
18	J. Baptiste D.	10	40
19	Patricia B.	40	160
20	Christophe P.	10	160
21	Paulette A.	20	80
22	Pascale L.	20	320
23	Marc Ch. B.	20	160
24	Patricia R.	20	640
25	Ahmed A.	10	80
26	Joëlle D.	10	40

3 - RESULTATS

Sur les 250 paires de sérums examinés, 26 montraient une montée significative de taux des A.C. inhibant l'hémagglutination entre les 2 examens.

(Ont été considérées comme signfficatives les montées représentant au moins une multiplication par 4 du titre trouvé dans les premiers sérums).

Sur les 50 témoins, le résultat fut constamment négatif à l'exception d'un seul cas ou le taux d'inhibition passa de I60 à 640. Il s'agissait cliniquement d'une méningite lymphocytaire. L'examen refait donna les mêmes résultats mais l'interprétation de ce fait isolé est discutable d'autant qu'il existait une rougeole dans les antécédents de l'enfant.

De ces 26 rougeoles sérologiquement diagnostiquées 22 dossiers cliniques ont pu être étudiés.

Ils proviennent des différents services de l'hôpital Trousseau et nous ont été communiqués par :

Monsieur le Professeur Agrégé GERBAUX
Monsieur le Professeur LAPLANE
Monsieur le Professeur MOZICONNACI
Monsieur le Docteur SALET

auxquels nous exprimons notre gratitude pour nous avoir permis de compléter ce travail.

oOo

Les observations cliniques sont extrêmement dissemblables et ce fait est bien mis en évidence par la variété des diagnostics proposés.

L'âge des enfants va de 2 mois à 11 ans.

Le diagnostic clinique a été :

- 7 fois rougeole :

. diagnostic porté en raison d'un contage et d'une phase pré-éruptive évocatrice mais suffisamment douteux pour qu'on en demande une confirmation virologique.

. les éléments qui faisaient douter du diagnostic étaient selon les cas:

- une éruption atypique
- une chronologie anormale de la température par rapport à l'éruption
- ou même l'existence d'une rougeole discutée à tort dans les antécédents.

- 5 fois : exanthème viral
  suggérant une fois une infection à coxsakie virus
  une fois une infection à adéno-virus.

- 3 fois : réaction médicamenteuse
- 1 fois : toxoplasmose
- 1 fois : rubéole
- 1 fois : mononucléose infectieuse
- 1 fois : pyodermite
- 4 fois : il n'y eut pas de conclusion clinique.

4 - L'ANALYSE DES DIFFERENTES OBSERVATIONS EST RESUMEE DANS LE TABLEAU I

A - L'éruption (tableau II)

a - Aspect de l'éruption

Dans les 21 cas où elle est décrite l'éruption est mentionnée :

14 fois comme généralisé,

7 fois comme localisée.

= les 14 éruptions généralisées ont été :

2 fois scarlatiniformes et suivies de desquamation

12 fois morbilliformes ou maculo-papuleuses différant de la rougeole par le mode d'apparition de l'éruption qui était :

- généralisée d'emblée,
- ou à point de départ atypique : cuisses , face antérieure du thorax, cou, lombes.

= les 7 éruptions non généralisées groupent :

5 éruptions de la face et du tronc

1 éruption des membres et du tronc

1 éruption de la face et des membres.

Dans 2 cas, l'éruption était formée de placards confluents scarlatiniformes, dans les 5 autres cas elle était maculo-papuleuse plus ou moins intense.

Dans 4 cas une note purpurique est signalée

Dans 4 autres cas est mentionné un prurit.

b - La durée de l'éruption a été très variable :

Dans 3 cas inférieure à 24 heures

Dans 4 autres cas inférieure à 3 jours

Dans 13 cas supérieure à 3 jours

Dans 1 cas égale à 12 jours.

Dans 3 cas il y eut deux poussées :

- une éruption morbilliforme généralisée ayant débutée à la face, puis étendue aux membres tandis qu'elle palissait à son point de départ a eu le 4e jour une seconde poussée à la face.

- une autre fois l'éruption, ayant débuté aux genoux, généralisée en 2 jours sous la forme particulière d'un érythème en cocarde, persista pendant 5 jours et disparut. 2 jours plus tard il y eut une seconde poussée au niveau des fesses durant 24 heures.

- dans le 3e cas, l'éruption survint à la face, disparut en 24 heures, réapparut le lendemain et se généralisa.

- dans un cas l'éruption eut 3 poussées ou 3 phases différentes :

. une éruption morbilliforme durant 24 heures

. une éruption scarlatiniforme généralisée 2 jours plus tard

. une éruption maculeuse et purpurique avec spléno et adénomégalie les jours suivants.

Le diagnostic clinique fut celui de rougeole avec intolérance à la medecine prescrite en ville au début de l'affection.

B - Signes d'accompagnement

a - La fièvre (tableau III)

- la majorité des observations mentionne une élévation thermique importante.

avoisinant 40 dans 8 cas

dépassant 39° dans 9 autres cas

inférieure à 39° dans 5 cas seulement

- La durée de l'élévation thermique a été très variable allant de 24 h à I4 jours :

dans II cas, moins de 5 jours de pyrexie

dans 9 cas plus de 5 jours de pyrexie.

- 3 fois la courbe a été diphasique :

deux fois retour à 37° le lendemain de l'éruption et réascension après 24 heures.

une fois apparition d'une éruption avec température à 39°, apyrexie et disparition de l'éruption le lendemain, nouvelle poussée éruptive et température à 39 le jour suivant.

- La chronologie de l'éruption par rapport à la fièvre a été le plus souvent celle de la rougeole habituelle.

Ascension thermique à 39-40° et le lendemain, apparition de l'éruption avec baisse thermique plus ou moins importante.

- Dans certains cas cependant l'éruption est survenue après 3 jours d'une élévation thermique à 39°, la température étant revenue à un niveau sensiblement normal au moment de l'éruption.

- Dans un cas après un rash pré-éruptif apyrétique apparut l'éruption proprement dite contemporaine d'une ascension thermique à 39°.

b - Enanthème (tableau IV)

= Un signe de Koplick a été affirmé 5 fois et discuté 4 fois . Dans I0 cas il était absent.

= Le catarrhe muqueux est décrit avec une certaine fréquence :

- pharyngite érythémateuse ou érythématopultacée : I7 fois
- stomatite et glossite : I4 fois
- conjonctivite : I3 fois
- coryza et bronchite : II fois chacun

c - De plus il faut noter :

- 13 fois l'existence d'adénopathies
  - . généralisées 6 fois
  - . localisées aux chaines cervicales 7 fois

D'autres signes ont été mentionnés exceptionnellement :

- signes méningés cliniques : 2 fois
- splénomégalie : 1 fois
- négativation d'une cuti antérieurement positive : 2 fois

oOo

5 - DISCUSSION CLINIQUE (9)

Si l 'on considère à posteriori ces 22 observations d'éruptions dont il est prouvé sérologiquement qu'il s'agissait de rougeole, on peut remarquer :

Plusieurs d'entre elles, la moitié environ, ont présenté des signes habituellement décrits dans la rougeole :

- catarrhe oculo-nasal
- pharyngo-stomatite
- bronchite

et de plus, une élévation thermique importante à 39-40° diminuant au moment de l'éruption.

Cependant dès l'instant que l'éruption est atypique, le diagnostic ne peut être affirmé car tous les signes ci-dessus ont été décrits dans d'autres éruptions virales.

1 - Lors des infections à ECHO-VIRUS, les exanthèmes ont été décrits sous forme d'éruptions maculo-papuleuses de la tête et du cou. (Echo-4).

- L'éruption connue sous le nom d'exanthème de Boston et liée à l'ECHO 16 survient également après 3 jours d'une pyrexie importante et peut être impossible à distinguer d'une rougeole s'il n'y a pas d'énanthème. SANFORD et SULKIN citent comme argument différentiel l'absence de desquamation dans les infections à ECHO-VIRUS.

- L'observation (I7) de la série où il y eut une éruption polymorphe en 3 poussées peut être rapprochées de ce qui a été décrit dans les infections

à virus ECHO 9 (PORTNOY), cependant il s'agit dans ce cas le plus souvent d'éruption sans fièvre.

- Dans les infections à ECHO 2 et ECHO 9, est mentionnée l'ascension thermique le lendemain de l'éruption, comme nous l'avons retrouvée par 2 fois (HOBSON).

2 - Les infections à coxsackies virus

= Aucune des observations étudiées ne mentionne ni les vésicules ni la topographie particulière au Hand-foot and mouth disease. Cette affection parait bien être une entité caractérisée par son agent étiologique, le coxsackie A5 et A16, et par son éruption, vésiculeuse atteignant le pourtour de la bouche et la muqueuse buccale, s'étendant aux mains et aux pieds en 48 heures et parfois à l'ensemble du corps.

Il a cependant été publié des éruptions morbilliformes avec peu ou pas de vésicules entrant dans le cadre de ce syndrome (GOHD)

= Dans 5 de nos observations sont décrites des éruptions discrètes peu fébriles, sans énanthème dans 3 cas, apparaissant à la tête et au cou. Elles se rapprochent de ce qui a été rapporté dans les infections à :

Coxsackies A 2-4-5-9-16
B 1-3-4-5

3 - Les infections à adéno-virus réalisent souvent des "fièvres pharyngo-conjonctivales"

- l'asecciation en l'absence d'énanthème spécifique, de signes respiratoires et d'une éruption maculo-papuleuse a été décrite dans les infections à adénovirus 3 et 7.

- Les éruptions scarlatiniformes ont été décrites dans les éruptions à adéno-virus type 3.

4 - La rubéole enfin ne peut être éliminée cliniquement dans les rougeoles atypiques, puisque nous l'avons vu il existe dans plus d'un cas sur deux des adénopathies dans les rougeoles de la série.

oOo

TABLEAU I

(NP = non précisé)	Cas N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	Age (années)	6	4	6	8	4	3 1/2	4	7	3 1/2	9mois	5	2 1/2	16 m.	8	2 m;	6 m.	21 m.	11	8	3	17 m.	15 m.
Type de l'éruption	Scarlatiniforme	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Morbilliforme	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
	Maculopapuleuse (ss précision)	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
Siège	Généralisée	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	NP	+
	Face	-	+	-			-			+			+	+								"	
	Membres	-	+	+			+			+			-	+								"	
	Tronc	+	-	+			+			+			+	+								"	
Durée	Rash	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	NP	-	-	-	NP	-
	Nb. de jours et de poussées	0	6	>4	>3	6	4	>8	12	0	>6	3	>4	8	3	0	10	"	3	2	6	"	>7
Température	Acmé	40	39	37,9	40,4	40	39	40,2	39,8	38,4	40,2	39	39,5	40	39,5	40	38,1	39,2	40	38,8	39,2	39,1	38
	Durée (jours)	6	10	2	6	5	3	14	3	1	7	3	3	5	6	4	4	NP	7	3	5	5	NP
	Diphasique	-	+	-	-	-	-	NP	-	-	-	-	-	-	+	-	-	NP	-	+	-	-	-
Antécédents	Contage	-	+	+	+	NP	NP	NP	NP	+	NP	NP	+	+	NP	NP	-	NP	+	-	+	+	NP
	Koplick	NP	-	+	+	-	+	-	-	-	+	"	-	-	+?	-	+?	"	+?	-	+?	+	-
	Rougeole	NP	-	-	-	+	-	-	-	-	-	"	-	-	+	-	+	"	-	-	-	-	-
Enanthème	Glossite- stomatite	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	NP	-	-	+	+	+
	Pharyngite	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NP	+	+	+	+	-	NP	+	-
	Coryza	+	-	-	+	+	NP	+	NP	-	+	-	+	+	NP	NP	+	NP	+	-	+	+	-
	Bronchite	+	-	NP	+	+	+	NP	NP	+	+	NP	+	+	+	NP	+	NP	NP	NP	+	NP	-
	Conjonctivite	NP	-	"	NP	+	NP	+	"	+	+	-	+	+	+	NP	+	"	+	+	+	+	+
Signes méningés	Clinique	+	-	NP	-	-	NP	-	-	-	NP	-	-	-	-	+?	-	NP	-	-	NP	NP	-
	Biologique	-														NP							
Adénopathies	Généralisées	-	+	-	-	-	-	+	+	-	NP	-	+	NP	-	-	-	+	NP	+	-	NP	NP
	Cervicales	-	+	+	-	+	+	+	+	+	"	-	+	"	+	-	+	+	"	+	+	"	"
	Prurit	NP	-	NP	NP	NP	NP	NP	-	+	NP	+	NP	NP	NP	-	NP	NP	+	NP	NP	NP	+
	Purpura	-	-	"	"	"	"	+	+	+	"	NP	"	"	"	NP	"	"	NP	"	"	"	+*
Diagnostic évoqué	Allergie	NP	-	-	NP	-	-	+?	+?	-	-	-	+?	-	-	-	-	NP	+?	-	-	-	+?
	Médicaments	"	-	-	"	-	-	+?	+?	-	-	-	+?	-	-	-	-	NP	+?	-	-	-	+?
	Rubéole	"	-	-	"	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+?	-	-	-	-	-
	Adéno.	"	-	-	"	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+?	-	NP	-	-	-	-
	Cuti	-	NP	-	-	-	+*	-	-	*	-	+*	NP	NP	-	-	NP	-	-	-	-	-	+
Diagnostic clinique de sortie		1 - angine érythémateuse avec rash scarlatiniforme	2 - Erythème viral ?	3 - Rougeole : diagnostic posé en cours d'évolution	4 - Rougeole : diagnostic posé en cours d'évolution	5 - Eruption virale ? Erythème de sensibilisation ?	6 - Pyodermite (mais diagnostic de rougeole discuté)	7-2 diagnostics discutés: - rougeole + intolérance med. ? - scarlatine ?	8 - Exanthème infectieux non spécifique	9 - Rougeole et rubéole cliniquement rejetées. Toxoplasmose ?	10 - Rougeole : diagnostic posé en cours d'évolution	11 - Exanthème à coxackies ?	12 - Exanthème d'origine indéterminée	13 - Rougeole : diagnostic posé en cours d'évolution	14 - Exanthème scarlatiniforme (ant. de rougeole)	15 - Adéno-virose ?	16 - Rougeole : diagnostic posé en cours d'évolution	17 - Exanthème rubéoliforme. Diagnostic de rougeole au cours de l'évolution.	18 - Eruption virale	19 - Mononucléose infectieuse ?	20 - Exanthème avec rash pré-éruptif contage morbilleux rougeole	21 - Rougeole diagnostic posé en cours d'évolution	22 - Réaction médicamenteuse.

Tableau 2 : CARACTERES

Type :

- scarlatiniforme
- morbilliforme — 11
- maculo-papuleuse (sans précisions) — 9

Purpura 4 Cas

Siège

- généralisée — 14
- non généralisée — 7 cas dont :
  - Tronc
  - Tronc - membres
  - Face - membres
  - Face - tronc
  - Face-tronc-racines des m.

Durée

- < 24 h
- 24 h à 3 jours
- > 3 jours — 13

Evolution

- 1 poussée — 16
- 2 poussées
- 3 poussées

Tableau 3 . CARACTERES DE LA FIEVRE

Acmé thermique : 22 Cas

- ⩾ 40° : 8
- de 39° à 40° : 9
- de 38° à 39° : 4
- < 38° : 0

Extrêmes : 40°4 et 37°9

Durée de la fièvre : 20 Cas

- J : 1 à 4 : 11
- J ⩾ 5 : 9

Extrêmes : 24 h. et 14 j.

Moyenne : 5 j.

Aspect de la Courbe : 20 Cas

- Monophasique : 17
- Diphasique : 3

Tableau IV - Signes d'accompagnement de l'éruption

	Présent		Absent	Non décrit
Pharyngite	I7 cas : 77 %		3	2
Stomatite	14	64 %	7	1
Conjonctivite	13	59 %	2	7
Adénopathies généralisées	6	59 %	4	5
Adénopathie cervicale seule	7			
Coryza	11	50 %	6	5
Bronchite	11	50 %	2	9
Signes méningés cliniques	2	9 %	14	6
Prurit	4	I8%	3	15

IVe PARTIE

CONCLUSIONS

Le séro-diagnostic de la rougeole par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination a été pratiqué pour cette étude sur des sérums provenant de 250 enfants atteints d'éruptions diverses. 50 témoins ont également été étudiés. Le titrage a porté sur deux prélèvements espacés d'au moins 8 jours.

Dans 10 % des cas, une montée significative du taux des anticorps a permis de porter le diagnostic de rougeole pour des éruptions cliniquement atypiques.

Le tableau clinique de ces rougeoles atypiques ne peut être schématisé car il diffère considérablement d'un cas à l'autre. Le catarrhe oculo-nasal de la phase d'invasion est retrouvé avec une certaine fréquence, mais l'aspect de l'éruption, son évolution et les signes généraux d'accompagnement peuvent être analogues à ceux qui ont été décrits pour d'autres éruptions virales. Ces rougeoles atypiques peuvent ainsi suggérer cliniquement le diagnostic de rubéole, d'infection à adéno-virus, à coxsakie virus ou à ECHO virus.

Le séro-diagnostic est le seul moyen de reconnaître ces rougeoles atypiques. La réaction d'inhibition de l'hémagglutination, spécifique et rapide, mérite d'être pratiquée systématiquement dans les éruptions non étiquettées de l'enfant, au même titre que le séro-diagnostic de la rubéole et le séro-diagnostic de groupe des adéno-virus.

Vu, le Président de Thèse :

P. TOURNIER

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMS J.M.-

Measles antibodies in patients with multiple sclerosis
Neurology July 1967, 17-7, 707-710.

2 - ARTENSTEIN M.S., CADIGAN F.C., BUESCHER E.L.-

Epidemic coxsackie virus infection with mixed clinical manifestation
Ann. of Int. Med. February 1964, 60-2, 196-203.

3 - ATHERTON J.G., CHAPARAS S.D., CREMER M., GORDON I.-

Mechanism of polykaryocytosis associated with non cytopathic infection by Measles virus
J. of Bact. July 1965, 90, 1, 213-219.

4 - BECLERE A.-

Contribution à l'étude de la contagion à l'hôpital des enfants. De la contagion de la rougeole.
Thèse Médecine Paris, n° 128, avril 1882.

5 - BERG R.B., ROSENTHAL M.S.-

Propagation of measles virus in suspensions of human and monkey leucocytes
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. T.106, 581-585 (1961).

6 - BLACK F.L., ROSEN L.,-

Patterns of measles antibodies in residents of Tahiti and t'heir stability in the absence of re-exposure
J. of Immunol. June 1962, 88 n° 6, 725-73I.

7 - BLACK F.L.-

A nation wide serum survey of United States military recruits I962. Measles and Mumps antibodies
Am. J. Hyg. Nov. I964, vol. 80, n° 3, 304-307.

8 - BOLANDE R.P.-

Significance and nature of inclusion bearing cells in the urine of patients with measles.
New England J. Med. Nov. I96I, 265, 9I9-923.

9 - BRICOUT F.-

- Autres exanthèmes d'origine virale 8045A70
- Infection à coxsackie virus 8056DI0
- Infection à virus Echo 8056FI0
EMC Maladies infectieuses, février I967.

10 - CANTELL K. SARSEI A E., AULA P.-

Virological studies on chromosome damage of Hela cells induced by myxoviruses.
Ann. Med. Exp. Fen. I966 : 44, 255-259.

11 - CARLSTROM G.-

Relation of Measles to other viruses.
Am. J. Dis. Child. Marsch I962, 103, 287-290

12 - CASCARDO M.R., KARZON D.T.-

Measles virus giant Cell inducing factor (fusion factor)
Virology june I965, 26, 2, 311-325.

13 - CHERRY J.D., JAHN C.L.-

Virologic studies of exanthems
Pediatrics Fev. I966, 68-2, 204-214.

14 - CHERRY J.D., JAHN C.L.-

Hand foot and Mouth syndrome Report of six cases due to coxsackie virus group A type I6
Pediatrics April I966, 37-4, 637-643.

15 - COUVREUR J.-

Les infections à virus coxsackies
Arch. Ges. Virusforschung 13, n° 1-3, 104-126.

16 - CUTCHINS E.C.-

A comparison of the hemagglutination, inhibition, neutralization and complement fixation tests, in the assay of antibody to measles.
J. of immunol. June I962, 88, n° 6, 788-795.

17 - ENDERS J.F.-

Measles virus. Historical review,isolation, and behavior in various systems.
Am. J. Dis. Child. March I962, 103, 282-287.

18 - GELFAND H.M.-

The occurence in the nature of the coxsackie and ECHO-VIRUSES
Prog. Med. Virol., I96I, 3, I93-244.

19 - GOHD R.S., FAIGEL H.C.-

Hand Foot and Mouth disease ressembling measles a life threatening disease : case report
Pediatrics April I966, 37, 4, 644-647.

20 - GORDON R.B., LENETTE E.H., SANDROCK R.S.-

The varied clinical manifestations of coxsackie virus infections.
Arch. of int. Med. Janv. I959, I03, n° 1, 63-75

21 - GRESSER I , CHANY C.-

Isolation of Measles virus from the washed leucocytic fraction of blood.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I963, 113, 695-698

22 - GRESSER I., LANG O.J.-

Relationships between viruses and leucocytes.
Prog. Med. Virol. I966, 8, 62-I30, Karger Edit. Bâle

23 - HALONEN P., PETTAY O., SALMI I.-

Virologi cal diagnosis of measles.
Acta Pediatrica Janv. I962, 5I, 27-32 (Finland)

24 - HIRST G.K.-

Cell-virus attachement and the action of antibodies on viruses.
in HORSFALL et TAMM : viral and Rickettsial infections of man
Pitman medical Londres I965

25 HOBSON D., HOSKINS J., HORNER J., CLARKE A. and WOOD F.-

Aspects cliniques épidémiologiques et virologiques de l'infection à ECHO virus type 9 à Sheffield (I960)
Brit. J. prev. soc. med. avril I962, I6, 84-92.

26 - I.N.S.E.E.- Les causes de décès en I966.
Etudes et Conjoncture, Sept. I967, 22e année n° 9, p. I73.

27 - JOHNSON T., BOTTIGER M., LOFDAHL A.-

An outbreak of aseptic meningitis with a rubella like rash probably caused by Echo-Virus type 4.
Arch. ges. Virus forschung I958, 8, 306-317.

28 - KATZ and ENDERS

Measles Virus
in HORSFALL et TAMM:viral and rickettsial infections of man . Pitman Medical Londres. I965.

29 - KIBRICK S.-

Current status of coxsackie and ECHO-virus in human disease
Prog. Med. Virol. I964, 6, 27-70.

30 - KLONE W., KULEMANN H., WARD E.N., SALK J.E.-

Fusion of LLC MK2 tissue culture cells induced by measles virus.
Arch. Virus forsch I966, I9, 9I-I09.

31 - KOHN A., YASSKY O.-

Growth of measles virus in KB cells
Virology May I962, I7-I, I57-I63

32 - LAPORTE A.-

Rougeole
Traité de Médecine I948, Maloine.

33 - LLANES-RODAS R., CHIEN LIU -

A study of Measles virus infection in tissue culture cells with particular reference to the development of intranuclear inclusion bodies
J. of immunol. I965, 95-5, 840-845.

34 - LLANES-RODAS R., CHIEN LIU-

Rapid diagnosis of Measles from urinary sediments stained with fluorescent antibody
New England J. Med. Sept. I966, 275, 5I6-523.

35 - MAC CARTHY K.-

Measles in laboratory Hosts and tissue culture systems
Am. J. Dis. Child. March I962, I03, 314-319.

36 - MAC NAIR SCOTT T.F.-

Clinical syndroms associated with entero-virus and réo-virus infections.
Adv. Virus res. I962 8, I65-I97

37 - Von MAGNUS H.-

Virological and serological criteria of epidemics of viral diseases.
Arch. Ges. Virusforschung, T 3 n° 1-3, p. 16-23 (1963)

38 - MAGOFFIN R.L., JACKSON E.W., LENNETTE E.H.-

Vesicular stomatitis and exanthema syndrome associated with coxsackie virus type 16.
J.A.M.A. Fév. I96I, I75, 44I-445

39 - MATUMOTO M.-

Multiplication of Measles virus in cell cultures.
Bact. reviews mai I966, 30, n° 1, I52-I7I

40 - MEADOW S.R.-

Hand foot and mouth diseases.
Arch. Dis. Child. oct. I965, 40, n° 213, 560-564

4I - NEURATH A.R., NORRBY E.C.J.-

Further elucidation of the nature of the measles virus hemolysin based on inactivation studies
Arch. Ges. Virusforsch I965, supt. Vol. XV, n° 5, 65I-658

42 - NII S., KAMAHORA J., MORI Y., TAKAHASHI M., NISHIMURA S. OKUNO Y.-

Experimental pathology of measles in monkeys
Biken Journal I964, 6, 271-297.

43 - NORRBY E.C.J., MAGNUSSON L., FALKSVEDEN L.G., GRONBERG M.-

Separation of measles virus components by equilibrium centrifugation in CsCl gradients - Studies on the large and the small hemagglutinin.
Arch. ges. virus forsh. I964, I4, 462-473.

44 - NORRBY E.C.J., FALKSVEDEN L.G.-

Some general properties of the measles virus hemolysin
Arch. ges. Virusforsch I964, I4, 474-486.

45 - NORRBY E.-

Effect of sodium deoxycholate on biological activities of Measles virus
Proc. Soc. Exper. Biol. Med . I966, I2I, 948-954.

46 - NUMAZAKI Y., KARZON D. -

Density separable fractions during growth of Measles virus.
J. of immunol. I966, 97; 4, 458-469.

47 - NUMAZAKI Y., KARZON D.

Soluble antigen of measles virus
J. of immunol. I966, 97-4, 470-476

48 - PARFANOVICH M.I., SOKOLOV N., FADEEVA L., ZHDANOV V.-

Multiplication of measles virus in the présence of actinomycin D, Aurantin, or 5 Bromodeoxyuridine.
Acta. Virol. janv. I966, I0-1, 7I-74.

49 - PARFANOVICH M., SOKOLOV N., FADEYEVA L., BEREZINA O. ZHDANOV V.-

Peculiarities and site of synthesis of viral and cellular ribonucleic acids in measles virus-infected cells
Acta. Virol. Sept. I966, I0-5, 393-399

50 - PERIES J.R., CHANY C.-

Studies on measles viral Hemagglutination
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I962, II0, 477-482

5I - PINKERTON H.-

Measles.
in ANDERSON W.A.D.: Pathology 325-326
4e édition Mosby St Louis, I96I.

52 - PORTNOY B., HANES B., PIERCE N., LEEDON J., KUNZMAN E.-

Méningites aseptiques associées avec une infection à ECHO virus type 9.
Calif. Med. Avril I965, 102, 261-267

53 - REY M.-

La vaccination contre la rougeole.
Rev. du Prat. Juin I967, XVII, I8, 2599-2613

54 - RICHARDSON H.B., LEIBOVITZ A.-

Hand foot and mouth disease in children.
J. of Ped. juill. I965, 67, n° 1, 6-12.

55 - ROBERTS J.-

A study of the antigenic relation ship between human measles virus and canine distemper virus
J. of immunol. I965, 94, 4, 622-628

56 - ROBINSON C.R.- RHODES A.J.-

Vesicular exanthem and stomatitis, report of an epidemic due to coxsackie virus group A, type I6
New-England J. of Med. 30 nov. I96I, 265, II04-II05

57 - ROSE H.M., MORGAN C.-

Fine structure of virus infected cells
An. rev. of microb. I960, I4, 217-240

58 - SAINT SIMON (Duc de). -

Mémoires
Tome I0 chap. IV et V année I7I2, 78-I34
(J. de Bonnot edit. Paris I966)

59 - SANFORD J.P., SULKIN S.E.-

The clinical spectrum of Echo-virus infection
New-England J. Med. Nov. I959, 26I, II3-II22

60 - SCHAFFER F.L., SCHWERDT C.E.-

Chemistry of the RNA-Viruses
in HORSFALL et TAMM: Viral and rickettsial infections of m
Pitman Medical Londres (I965)

6I - SCHIFF G.M., SEVER J.L.-

Rubella. Recent laboratory and clinical advances
Prog. Med. virol. I966, 8, 30-6I, Karger édit. Bale

62 - SCHLUEDERBERG A., ROIZMAN B.-

Separation of multiple antigenic components of
Measles virus by equilibrium sedimentation in Cesium
chloride.
Virology J. I962, I6, 80-83

63 - SCHMIDT N.J., LENNETTE E.H.,

Basic technics for virology II89-1225
in HORSFALL et TAMM:Viral and rickettsial
infection of man
Pitman medical Londres.

64 - SOHIER R., CHARDONNET Y., PRUNIERAS M.-

Adeno-virus, Status of current knowledge
Prog. Med. Virol. I967, 7, 253-325, Karger édit. Bale

65 - STOKES J., REILLY C.M., BUYNAK B., HILLEMAN M.R.

Immunologic studies of Measles.
Am. J. Hyg. Nov. I96I, 74 n° 3, 293-303

66 - TOGO Y.

Hemagglutination inhibition test in the study of measles immunity
Am. J. Hyg. May I964, 79, n° 3, 250-259

67 - WATERSON A.P.-

Two kinds of myxovirus
Nature March I962, I93, n° 4821, II63-1164

68 - WATERSON A.P., ALMEIDA J.D.-

Taxonomic implication of myxovirus
Nature June I966, 210, n° 504I, II38-II40.

oOo

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18--93
535:18—62